

Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar
Universidade do Porto

Dissertação do Mestrado Integrado em Medicina

6º Ano Profissionalizante

**Hipomagnesemia severa associada à toma
de diuréticos tiazídicos
e inibidores da bomba de protões**

Artigo tipo “Case Report”

Pedro Miguel Canelas Ferreira

Nº de aluno: 201103679

Porto, Ano lectivo 2016/2017

Orientadora: **Dr^a Mariana Brandão**

**Assistente Hospitalar de Medicina Interna
Serviço de Medicina do Centro Hospitalar do Porto**

Lista de Abreviaturas

Mg: Magnésio

IBP: Inibidor da Bomba de Protões

DNA: Deoxyribonucleic Acid

PTH: Parathyroid Hormone

TRPM6/7: Transient Receptor Potential Melastatin 6/7

SU: Serviço de Urgência

HSA: Hospital de Santo António

CHP: Centro Hospitalar do Porto

ORL: Otorrinolaringologia

RM: Ressonância Magnética

TC: Tomografia Computorizada

LCR: Líquido Cefalorraquidiano

FRCV: Factores de Risco Cardiovascular

HTA: Hipertensão Arterial

ARA: Antagonista dos Receptores da Angiotensina

DM: Diabetes mellitus

ADO: Antidiabético Oral

DRC: Doença Renal Crónica

LRA: Lesão renal aguda

ECG: Electrocardiograma

FEMg: Fracção Excretada de Magnésio

Resumo

O magnésio é um ião essencial e está envolvido em muitos processos bioquímicos. Apesar da sua homeostasia ser rigorosamente regulada por uma acção combinada entre a absorção intestinal, trocas ósseas e excreção renal, podem ocorrer alterações dos seus níveis no sangue- hipo e hipermagnesemia- dando origem a distúrbios em quase todos os sistemas de órgãos, podendo estes ser fatais. São, no entanto, das alterações electrolíticas mais subdiagnosticadas. Neste artigo, irei abordar mais concretamente a hipomagnesemia – concentração sérica de magnésio inferior a 1.8mg/dL (<0.70 mmol/L).

A hipomagnesemia acompanha-se, geralmente, de outras alterações electrolíticas, especialmente hipocalemia e hipocalcemia (embora estejam também descritas as relacionadas com sódio e fosfato), que são responsáveis pelas manifestações clínicas apresentadas pelo doente – convulsões, letargia, tremores e arritmias, por exemplo.

O objectivo desta dissertação é relacionar a hipomagnesemia com duas classes de fármacos muito importantes e utilizadas actualmente em diversos planos terapêuticos por todo o mundo e que podem ser agentes causais: os diuréticos tiazídicos e os inibidores da bomba de protões (IBP). O trabalho visa a apresentação e discussão de um caso clínico de um doente do sexo masculino com 62 anos que fazia a toma das duas classes farmacológicas anteriormente mencionadas e se apresentou com um quadro clínico de vertigens e vómitos de instalação aguda, ataxia da marcha, nistagmo vertical – associado a diplopia – e diminuição dos reflexos osteo-tendinosos, tendo sido posteriormente diagnosticado com hipomagnesemia severa, associada a hiponatremia, hipocalcemia e agravamento da função renal.

Palavras-chave: magnésio; hipomagnesemia; diuréticos tiazídicos; inibidor(es) da bomba de protões

Abstract

Magnesium is essential, being involved in many biochemical processes. Although its homeostasis is strictly regulated by a combined action between intestinal absorption, bone exchange and renal excretion, changes can occur in its levels – hypomagnesemia and hypermagnesemia – which can cause disorders in almost every organ system and lead to death. These are, however, two of the most underdiagnosed electrolytic changes. In this article, I will address hypomagnesemia in particular – serum concentration of Magnesium lower than 1,8mg/dL (<0.70 mmol/L).

Hypomagnesemia is usually associated with other electrolytic changes, specially hypokalemia and hypocalcemia (although sodium and phosphate changes have also been described), which are responsible for the clinical manifestations presented by the patient – seizures, lethargy, tremors and arrhythmias, for example.

This dissertation aims to relate hypomagnesemia with two very important classes of drugs which are currently used worldwide in several therapeutic plans and can cause this electrolytic change: thiazide diuretics and proton pump inhibitors. This paper includes the presentation and discussion of a clinical case of a 62 years-old male who was taking both of the previous mentioned drugs and who presented himself with acute onset of vertigo and vomiting, ataxia with gait abnormalities, vertical nystagmus - associated with diplopia - and decreased osteo-tendinous reflexes. He was later diagnosed with severe hypomagnesemia, associated with hyponatremia, hypokalemia and worsening of renal function.

Key-words: magnesium; hypomagnesemia; thiazidic diuretics; proton pump inhibitors

Introdução

Metabolismo e Homeostasia do Magnésio

O magnésio é um elemento fundamental para o organismo, sendo o segundo cátion mais abundante no meio intracelular do organismo. Tem um papel essencial em diversas reacções bioquímicas celulares, sustentando as funções gerais da mesma, incluindo a excitabilidade neuromuscular, a síntese de DNA e proteínas, actividade enzimática, fosforilação oxidativa e metabolismo lipídico e de glicose. ^(1,2,3,4,5)

No organismo, a maior parte deste elemento encontra-se no espaço intracelular, com essa fracção a corresponder a cerca de 99% do magnésio corporal total (85% no osso, sendo os restantes 14% distribuídos pelo fígado e tecidos moles); de referir que o restante (1%) está presente no espaço extracelular. Cerca de um terço do magnésio encontra-se ligado a proteínas, sendo o restante ionizado e podendo ser filtrado livremente pelo glomérulo. ^(2,3,4) Tendo em conta essa maior distribuição a nível ósseo, os níveis séricos não representam de forma perfeita as reservas de Mg do organismo, uma vez que o que se encontra no soro sanguíneo representa apenas 0,3-0,5% das reservas corporais totais; no entanto, sendo um dos métodos mais simples, acessíveis e usados para avaliar o estado corporal deste elemento, é importante saber o intervalo de valores normal nas diversas unidades de medida utilizadas: 1,40 a 1,80 mEq/L (0,70-0,90 mmol/L; 1,9-3,1 mg/dL). O rim é o principal regulador da homeostasia do magnésio, sendo significativo referir que 95% do Mg filtrado é reabsorvido pelo nefrónio, podendo essa percentagem aumentar para cerca de 99% caso haja necessidade de retenção de Mg no organismo, como ocorrerá no caso de ingestão deficiente, redistribuição do espaço extracelular para o intracelular ou perdas pelo sistema intestinal. Assim, poder-se-á acrescentar que as flutuações séricas de magnésio dependem largamente do balanço entre absorção intestinal, excreção renal e distribuição entre os compartimentos intra e extracelulares. ^(1,2,3,4,6) Diariamente, numa dieta tipicamente ocidental, haverá ingestão de cerca de 20 a 28 mEq (10-14mmol), sendo que apenas 30-40% é absorvido; essa percentagem será superior (até 75%) se a dieta apresentar baixas quantidades de magnésio, diminuindo quando há mais Mg disponível. ⁽¹⁾ As principais fontes alimentares deste elemento estão referenciadas na

tabela 1. Refinar ou cozinhar os alimentos pode diminuir o seu conteúdo de magnésio.^(4,7)

Cereais integrais, vegetais verdes, feijões, nozes e marisco	Fontes mais ricas
Carne, peixe, vegetais, fruta, chocolates	Conteúdo intermédio
Água potável	Aproximadamente 10% da ingestão diária de magnésio

1. Principais fontes alimentares de magnésio ^(4,7)

Hipomagnesemia – causas e manifestações clínicas

A deficiência de magnésio raramente é encontrada em indivíduos normais e a sua presença geralmente aponta para uma doença subjacente, uma vez que este elemento está presente, virtualmente, em todos os alimentos.⁽⁸⁾ A hipomagnesemia resulta, habitualmente, de uma deficiente coordenação entre os mecanismos de homeostasia, devendo-se, principalmente, a má retenção renal ou a perdas gastrointestinais.⁽⁹⁾ É, na maioria das vezes, uma condição patológica adquirida, existindo também na forma de doenças genéticas que alteram o funcionamento renal, levando a uma manutenção renal defeituosa.⁽³⁾ Geralmente, a causa de hipomagnesemia é percebida pela história clínica.⁽⁷⁾ Há várias condições patológicas que levam a predisposição para deficiência de magnésio, sendo, no entanto, de realçar as causas mais comuns de hipomagnesemia adquirida: síndromes de má absorção, cirurgia *bypass* do intestino delgado, aldosteronismo primário, diabetes não controlada, quimioterapia, pancreatite aguda, consumo pesado de álcool, síndrome de realimentação e determinados fármacos⁽⁸⁾, sendo que esta dissertação visa, especificamente, os inibidores da bomba de prótons (IBPs) e diuréticos tiazídicos. Estas e outras causas são apresentadas na tabela 2.

<i>Algumas causas de deficiência de magnésio</i>	
Perdas renais <ul style="list-style-type: none"> - Defeito tubular intrínseco <ul style="list-style-type: none"> - perda congénita de Mg - nefropatia intersticial - após transplante renal - Induzido por fármaco <ul style="list-style-type: none"> - diuréticos de ansa - tiazidas - cisplatina - aminoglicosídeos Causas gastrointestinais <ul style="list-style-type: none"> - Nutricional - Absorção reduzida <ul style="list-style-type: none"> - Sínd. Intestino Curto - Diarreia Crónica - Perda Intestinal Aumentada <ul style="list-style-type: none"> - Fístulas intestinais 	Causas metabólicas <ul style="list-style-type: none"> - Hipercalcemia - Hipofosfatemia Causas endócrinas <ul style="list-style-type: none"> - Hiperaldosteronismo - Hiperparatireoidismo - Hipertireoidismo - Secreção inapropriada de ADH - Expansão do volume EC Redistribuição de Magnésio <ul style="list-style-type: none"> - Pancreatite aguda - Transfusão sanguínea maciça - “Hungry bone syndrome” - Terapia com insulina Outros <ul style="list-style-type: none"> - Queimaduras severas - Hiperidrose - <i>Diabetes mellitus</i>

2. Algumas causas de deficiência de Magnésio⁽⁸⁾

O magnésio desempenha um papel fundamental no metabolismo do ATP e na transmissão neuromuscular.⁽¹⁾ Para além disso, pode regular a PTH de forma semelhante à do cálcio, embora com uma potência inferior à do mesmo (30-50%): a hipomagnesemia estimula a secreção, sendo esta inibida pela hipermagnesemia; paradoxalmente, hipomagnesemia severa também inibe a secreção de PTH, podendo originar hipocalcemia.⁽³⁾ Será importante referir ainda que a deficiência de magnésio prejudica a manutenção renal de potássio, resultando, geralmente, em hipocalemia. As manifestações clínicas da hipomagnesemia estarão relacionadas com as acções e com as alterações hidroelectrolíticas (muitas vezes associadas) previamente descritas. Entre os sinais e sintomas usualmente apresentados pelos doentes, são de realçar: convulsões, tremores, câimbras musculares, anorexia, distúrbios da condução cardíaca e arritmias

potencialmente fatais (tais como *torsades de pointes*, taquicardia ou fibrilação ventriculares), anorexia e náuseas. Os restantes estão representados na tabela 3.^(1,6,8)

<i>Manifestações Clínicas de Deficiência de Magnésio</i>	
Manifestações neuromusculares <ul style="list-style-type: none"> - Sinal de Chvostek positivo - Sinal de Trousseau positivo - Espasmo carpopedal - Convulsões - Cãimbras musculares - Fasciculações e tremores musculares Manifestações neurológicas <ul style="list-style-type: none"> - Vertigo - Nistagmo - Disfagia - Movimentos atetóides - Hemiparesia e afasia 	Manifestações Psiquiátricas <ul style="list-style-type: none"> - Apatia - Depressão - <i>Delirium</i> - Alterações da personalidade Manifestações cardíacas <ul style="list-style-type: none"> - Arritmias ventriculares - Arritmias supraventriculares - <i>Torsade de pointes</i> Distúrbios Hidroelectrolíticos <ul style="list-style-type: none"> - Hipocalemia - Hipocalcemia

3.Manifestações Clínicas de Deficiência de Magnésio.⁽⁸⁾ Tabela retirada do artigo referenciado.

Inibidores da Bomba de Protões

Os IBPs estão entre os fármacos de prescrição médica mais usados e são, usualmente, utilizados por longos períodos⁽¹⁰⁾. Foram introduzidos no mercado em 1989 para o tratamento da doença ulcerosa péptica e são, actualmente, a principal terapia para prevenção e tratamento de gastrite, esofagite e de sintomas dispépticos.^(6,11,12) Embora sejam considerados fármacos com um excelente perfil de segurança, alguns efeitos laterais têm-lhes sido associados. Um exemplo será a hipomagnesemia, que foi reportada, pela primeira vez, em 2006. É considerada rara, sendo que até 2010 apenas 7 casos tinham sido reportados e em 2012 menos de 30 tinham sido descritos.^(1,6,10,13) Constitui um efeito genérico, sendo causada pelos diversos fármacos pertencentes a esta classe medicamentosa, entre os quais omeprazol e esomeprazole (primeiros a ser reportados) e pantoprazol e rabeprazol.⁽¹⁰⁾ Este distúrbio electrolítico não é observado quando são efectuados tratamentos por curtos períodos de tempo com IBPs

(dias/semanas). Embora não esteja totalmente claro⁽⁶⁾, parece que o uso crónico por períodos superiores a 3 meses já poderá ter essa consequência, sendo que a maioria dos casos reportados surgiu por volta de 5-6 anos de utilização.^(10,11,12) Pensa-se que um ano de tratamento com estes fármacos poderá levar a depleção de até 80% das reservas de magnésio.⁽¹¹⁾

Os mecanismos patogénicos da hipomagnesemia associada ao uso de IBPs não estão completamente esclarecidos,⁽¹⁾ mas tem sido consistentemente demonstrada baixa excreção de magnésio na urina de 24 horas, o que aponta para o facto de não ser mediada por perdas renais excessivas⁽⁷⁾ e sugere que o problema estará no sistema gastrointestinal. O magnésio é absorvido por sistemas de transporte activo (cerca de 30%, mediado pelas proteínas de transporte TRPM6 e TRPM7) e passivo (aproximadamente 70%, através das “tight junctions” enterocitárias) no intestino delgado. As hipóteses previamente colocadas tinham como principal alvo as proteínas de transporte activo anteriormente mencionadas: uma delas seria a função desses dois canais iónicos estar prejudicada pela falta de protões; a outra seria de de os doentes afectados serem heterozigotos para mutações nos genes do TRPM6. Não há, no entanto, estudos que possam esclarecer a questão.^(6,9)

Diuréticos Tiazídicos

Quando usados isoladamente, os diuréticos tiazídicos são agentes efectivos na redução da tensão arterial, resultando em efeitos aditivos nessa redução quando combinados com outros fármacos anti-hipertensores, prevenindo, também, o desenvolvimento de resistências a outros agentes usados para o tratamento de doentes com hipertensão arterial (HTA). A experiência clínica com o decorrer de muitos anos tem demonstrado que estes fármacos têm não só eficácia como um bom perfil de segurança. No entanto, como qualquer outro agente terapêutico, há efeitos adversos que podem ocorrer esporadicamente.^(14,15) Neste caso, irei abordar a hipomagnesemia.

O uso crónico de diuréticos tiazídicos leva a perda renal de magnésio, embora o mecanismo exacto pelo qual isso acontece ainda não tenha sido compreendido. Algumas teorias foram já propostas com base em observações experimentais:

- estudos histológicos em ratinhos nos quais tinham sido administradas tiazidas continuamente por 3 dias mostraram perda das características estruturais do epitélio

transportador de electrólitos, com evidência de apoptose das células do túbulo contornado distal e inflamação peritubular focal;⁽¹⁴⁾

- um segundo estudo, também em ratinhos cronicamente tratados com fármacos pertencentes a este grupo, as perdas de magnésio foram acompanhadas de uma subregulação do canal epitelial de Mg^{2+} , o TRPM6⁽¹⁴⁾.

As tiazidas têm ainda outros efeitos, incluindo a supressão da PTH (causada pelo seu efeito anti-calciúrico) e indução de alcalose metabólica e hipocalcemia, condições essas que inibem, independentemente, a reabsorção de magnésio.⁽¹⁶⁾

Apresentação

Doente do sexo masculino, de 62 anos, caucasiano, autónomo, reformado, natural e residente no Porto. Antecedentes pessoais de HTA (tratado com ARA e Hidroclorotiazida), DM tipo 2 sob ADO, dislipidemia (medicado com fibrato), DRC estágio 3b, hipotireoidismo iatrogénico (tireoidectomia total em 2015; sob suplementação de levotiroxina) e gastrite (toma diária de IBP - Omeprazol). Recorreu à urgência no dia 3 de Fevereiro de 2016 com queixas de vertigens e náuseas de instalação aguda e marcada ataxia da marcha; apresentava nistagmo vertical exuberante, diplopia e diminuição dos reflexos osteo-tendinosos, com ligeira dismetria da prova dedo nariz; Romberg positivo com queda posterior. Referiu infecção respiratória cerca de 2 semanas antes. Após estudo inicial, exclui-se processo central, uma vez que TC e RM encefálica estavam normais; foi realizada, também, punção lombar – com ligeiro aumento proteico no LCR. Internado no serviço de ORL devido a possível vertigem periférica, tendo realizado acúmetria e otoscopia, cujos resultados foram normais. Foi, então, transferido para o serviço de Neurologia, com possibilidade de se tratar de Síndrome de Miller Fisher, pelo que fez teste de anticorpos anti-gangliosídeos (que, posteriormente, se revelou negativo) e tratamento com imunoglobulinas EV durante 5 dias. Melhorou progressivamente e, aquando da alta, estava praticamente assintomático. Esteve bem durante cerca de 1-2 semanas, mas houve recorrência dos sintomas de tonturas, náuseas e marcha de base alargada com desequilíbrio, com agravamento progressivo. Foi encaminhado ao SU do HSA a 11 de Março de 2016 pela Consulta Externa de Neurologia do CHP, devido à sintomatologia e às seguintes alterações analíticas: hipomagnesemia grave ($0,13\text{mmol/L}$), hipocalcemia (cálcio ionizado

0,96mmol/L), hiponatremia (133mEq/L) e LRA (Creatinina 4,06/Ureia 161). À admissão, foi detectada anemia normocítica/normocrómica de novo (10g/dL), ausente no estudo analítico de Fevereiro- sem história de perdas hemáticas; encontrava-se hipotenso (89/57mmHg), sem nistagmo ou diplopia, com marcha de base alargada com tronco inclinado para a frente e com desequilíbrio fácil; sem outras alterações ao exame neurológico. ECG em ritmo sinusal, sem alterações. Internado para correcção dos distúrbios iónicos e estudo da etiologia da hipomagnesemia. Foram excluídas causas endócrinas e metabólicas; embora se tenham excluído também causas gastrointestinais e renais, chegou-se à conclusão que a hipomagnesemia poderia ser devida a uma combinação de Omeprazol com Hidroclorotiazida. Quando se suspendeu o IBP e o diurético tiazídico (Hidroclorotiazida) e se iniciou reposição de magnésio, o doente apresentou reversão do quadro clínico e melhoria progressiva dos níveis sanguíneos deste elemento. Será ainda importante acrescentar que no internamento no serviço de Neurologia em Fevereiro esses fármacos não foram utilizados, tendo o doente retomado a toma após a alta desse mesmo internamento.

Quanto à anemia apresentada pelo doente à admissão do SU em Março de 2016, foi efectuado estudo da cinética do ferro, tendo sido compatível com estados inflamatórios, sem défices vitamínicos. Foi equacionado contributo da DRC, tendo sido indicado o estudo da etiologia da anemia em ambulatório.

À data da alta, todas as alterações iónicas se encontravam corrigidas (Cálcio ionizado: 1,29mmol/L; Magnésio: 1,05mmol/L; Sódio: 138mEq/L; Potássio: 4,44mEq/L). Aconselhado a manter suplementação de magnésio no domicílio até à avaliação seguinte.

Discussão

No estudo da causa da hipomagnesemia, o primeiro passo é quantificar a fracção excretada de magnésio (FE_{Mg}) e o rácio cálcio urinário/creatinina numa amostra de urina aleatória⁽²⁾, utilizando para isso a seguinte fórmula:

$$FE_{Mg} = [(urine\ magnesium \times serum\ creatinine)]/[0.7 (serum\ magnesium \times urine\ creatinine)] \times 100$$

A multiplicação pelo factor 0.7 deve-se à percentagem de magnésio ionizado que circula livremente no sangue e que é filtrada pela função glomerular. FE_{Mg} inferior a 2% sugere ingestão inadequada, entrada de magnésio nas células ou perdas intestinais – sendo neste último ponto que se incluiria a acção dos IBPs. Uma FE_{Mg} superior a 4% (com função renal normal) aponta para uma causa que leva a desperdício renal, tendo como exemplo a utilização crónica de diuréticos de ansa e tiazídicos⁽²⁾. No caso deste doente, não há registo deste cálculo; refere-se, no entanto, no processo clínico do mesmo, que não foram encontradas evidências de perdas gastro-intestinais ou de tubulopatia como causas. Uma vez que apresentou reversão do quadro clínico e melhoria progressiva dos níveis sanguíneos de magnésio com reposição do mesmo e suspensão do IBP e do diurético tiazídico, assumiu-se que a hipomagnesemia seria multifactorial e secundária à utilização destes fármacos. A apoiar esta hipótese está o facto de, durante o internamento de Fevereiro de 2016 em Neurologia não ter realizado nenhuma toma dos fármacos previamente mencionados; assim, a melhoria do quadro neurológico que, nessa data, se atribuiu às imunoglobulinas EV, poderá ter sido devida à interrupção dos fármacos que estariam a causar a patologia. Após receber alta, o paciente terá recomeçado a toma dos mesmos no domicílio, o que terá levado à recorrência do quadro clínico. Não há, no entanto, registo de doseamento de magnésio durante o internamento em Neurologia. Ainda assim, será de realçar que a hipótese clínica proposta de Síndrome de Miller-Fisher se justificou, tendo em conta o quadro clínico, a história de infecção respiratória e a resposta ao tratamento com imunoglobulinas EV, característicos da mesma; no entanto, o resultado negativo do teste de anticorpos anti- gangliosídeos torna muito menos provável esta hipótese e aponta para uma falsa resposta a esse tratamento.

Os diuréticos tiazídicos têm demonstrado estimular a perda renal de magnésio ao bloquear a reabsorção de sódio. No entanto, a sua descontinuação em casos de hipomagnesemia em que também havia associação a IBPs não resolveu o quadro apresentado, apontando para um efeito confundidor desta classe de diuréticos.⁽¹²⁾ Para além disso, a maioria dos doentes que são tratados com tiazidas não tem distúrbios de magnésio como uma das principais características - não estando, de momento, indicada a monitorização rotineira⁽¹⁴⁾. Ainda assim, embora seja discutível o significado clínico de distúrbios do magnésio induzidos pelo tratamento crónico com tiazidas, terei em consideração que poderá ter influenciado este caso- ou isoladamente, ou por mecanismo

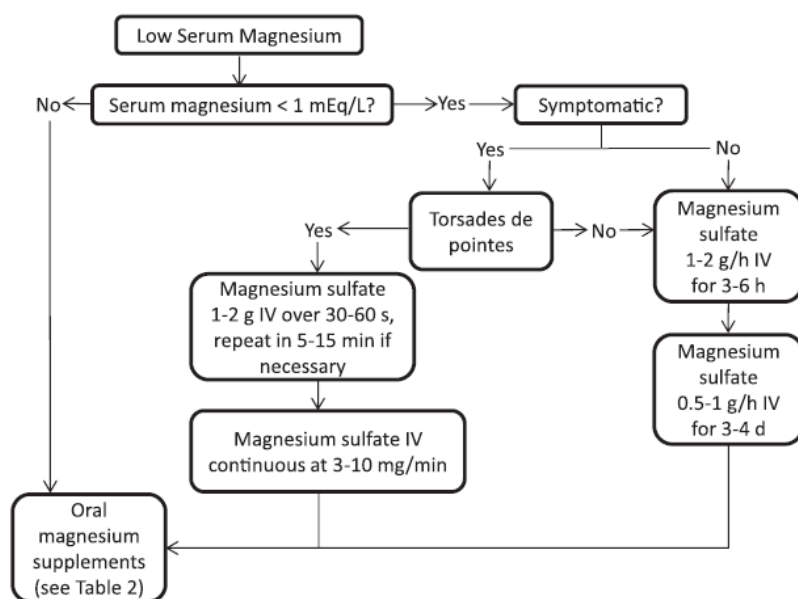
sinérgico com o IBP, sendo necessária a realização futura de mais estudos acerca desta temática.

A maioria dos casos de hipomagnesemia associada a IBPs e diuréticos tiazídicos só consegue a atenção dos profissionais de saúde quando o paciente desenvolve sinais e sintomas da mesma, sendo as manifestações mais comuns mencionadas até à data as neuromusculares, as cardiovasculares e as metabólicas. Os mais frequentemente descritos na bibliografia utilizada são: convulsões (cerca de 40%), náuseas e tonturas/desequilíbrio, parestesias, vômitos, diarreia, câimbras e espasmos musculares. Uma boa parte dos casos apresentou sintomas de fraqueza e fadiga (aproximadamente 30%), tendo sido detectadas alterações do ritmo cardíaco na mesma proporção.⁽¹²⁾ O doente apresentado demonstrava queixas de vertigens e náuseas de instalação aguda, que vão de encontro ao expectável teoricamente. Tendo isso em conta (e os demais sintomas apresentados na secção da introdução “*Hipomagnesemia – causas e manifestações clínicas*”), os sinais que até à data não terão sido reportados noutros artigos do género seriam a marcada ataxia da marcha, a diplopia e a diminuição dos reflexos osteo-tendinosos.

Uma vez que este doente era diabético, será importante referir que associações entre DM, hiponatremia e hipomagnesemia têm sido reportadas; algumas possíveis explicações para hipomagnesemia em doentes com DM serão: dieta com pobre ingestão, diurese osmótica, aumento da filtração glomerular, acidose metabólica recorrente e metabolismo alterado da insulina.⁽⁸⁾

O tratamento da hipomagnesemia baseia-se na severidade; com níveis superiores a 1mEq/L (ou superiores a 1,2mg/dL) raramente há sintomatologia.^(2,6,7) As recomendações gerais são mostradas na figura de baixo, embora devam ser consultadas as *guidelines* locais,⁽⁷⁾ sendo que tais não existem em Portugal, neste caso. De referir que o ponto mais importante, no caso da hipomagnesemia associada a IBPs e tiazidas é a interrupção dos mesmos, substituindo o IBP por um antagonista do receptor Histamina₂, como a ranitidina ou cimetidina^(3,6), e o diurético por outro de uma classe

diferente (após reavaliação do doente).



4.Recomendações gerais para o tratamento de hipomagneemia.⁽⁷⁾

Pensa-se, então, que a hipomagneemia associada a IBPs poderá levar anos a desenvolver-se, mas geralmente resolve-se em 2 semanas de tratamento sem utilização desta classe farmacológica e com a suplementação do electrólito. Após correcção sérica do magnésio, caso se reintroduza o fármaco IBP, essa concentração de Mg no soro reduz rapidamente, reflectindo o facto de que, apesar de se terem atingido níveis séricos normais, as reservas continuam degradadas. Caso não se possa descontinuar o IBP, dever-se-á combinar a suplementação de magnésio com o IBP de menor potência, o pantoprazol, havendo a possibilidade de obter controlo aceitável dos sintomas de refluxo sem hipomagneemia.⁽⁷⁾

Devido à pobre absorção, largas doses de preparações de magnésio orais causam efeitos laterais gastrointestinais, sendo a diarreia o mais significativo para o doente. Assim, sugere-se que doentes com hipomagneemia sintomática devam receber tratamento IV e a substituição oral deve ser reservada para assintomáticos. Hipomagneemia ligeira assintomática poderá ser tratada com uma dieta rica em magnésio; em pacientes com má-nutrição ou consumo alcoólico pesado, poderá não ser suficiente alterar a dieta e/ou ingerir suplementos diários para normalizar os níveis deste elemento. Administração intravenosa rápida pode levar a arritmias cardíacas, depressão da função neuromuscular e/ou hipotensão, entre outros; assim, deverão ser realizadas monitorização cardíaca e avaliação regular da frequência respiratória (especialmente em

pacientes idosos e/ou com altas doses prescritas). Em doentes com insuficiência renal crónica, a dose inicial deve ser reduzida 25 a 50%.⁽⁷⁾

O tratamento da hipomagnesemia é essencial, mesmo que seja ligeira e assintomática, uma vez que estudos populacionais demonstraram que esta está associada a risco aumentado de desenvolvimento de Diabetes mellitus, osteoporose, doença cardiovascular e mortalidade.⁽¹¹⁾

Conclusão

A hipomagnesemia é um distúrbio electrolítico que se pensa ser subdiagnosticado, uma vez que a maioria dos doentes se mantem assintomática.⁽⁷⁾ No entanto, mesmo que ligeira e sem sintomas, acarreta riscos aumentados para o doente.⁽¹¹⁾ É importante perceber qual é a causa subjacente a esses distúrbios electrolíticos e tratá-la o mais precocemente possível. No caso da hipomagnesemia associada a fármacos, como IBP e/ou diuréticos tiazídicos, a suspensão destes é fundamental, assim como a administração de magnésio – na grande maioria dos casos –, de forma a corrigir os baixos níveis dos mesmos.

Um elevado nível de suspeita é necessário em consumidores de IBPs e/ou diuréticos tiazídicos com hipomagnesemia, hipocalcemia e/ou hipocalemia ou sintomas associados inexplicáveis.⁽⁹⁾ Uma vez que estas duas classes de fármacos são usadas em larga escala- devido à sua acção, efectividade e segurança- é importante o reconhecimento, por parte dos profissionais de saúde das potenciais complicações associadas ao uso dos mesmos e que estes saibam como minimizar essas possíveis consequências; será essa a principal chave para evitar riscos para o doente.⁽¹⁴⁾ Dever-se-ia colocar a questão da possibilidade de monitorizar periodicamente os níveis de magnésio em doentes para os quais se espera um tratamento prolongado ou para os que combinam IBPs com outros fármacos que possam levar a hipomagnesemia, como os diuréticos tiazídicos, porque, como já foi referido, há riscos associados para o doente.⁽¹¹⁾

Para além dessa questão, surgem outras importantes, particularmente no campo da pesquisa:

- estabelecer a verdadeira prevalência desta patologia;
- esclarecer por completo os factores de risco;

- determinar o mecanismo dos anteriores, de forma a desenvolver formas de tratamento mais eficazes.

O facto de não haver *guidelines* para o tratamento da hipomagnesemia em Portugal deveria, também, ser explorado, com formulação dessas linhas orientadoras.

Referências Bibliográficas

- (1) Regolisti, G.; Cabassi, A.; Parenti, E.; Maggiore, U.; Fiaccadori, E.; “Severe Hypomagnesemia During Long-term Treatment With a Proton Pump Inhibitor”, *American Journal of Kidney Diseases*, Julho 2010; 56(1): 168-174
- (2) Assadi, F.; “Hypomagnesemia- An Evidence-Based Approach to Clinical Cases”, *Iranian Journal of Kidney Diseases*, Janeiro 2010, 4(1): 9-13
- (3) Cundy, T.; Mackay, J.; “Proton pump inhibitors and severe hypomagnesaemia”, *Current Opinion in Gastroenterology*, 2011; 27: 180–185
- (4) Ayuk, J.; Gittoes, N.; “Contemporary view of the clinical relevance of magnesium homeostasis”, *Annals of Clinical Biochemistry*, 2014; 51(2): 179–188
- (5) Kuipers, M.; Thang, H.; Arntzenius, A.; “Hypomagnesaemia due to use of proton pump inhibitors – a review“, *The Netherlands Journal of Medicine*, Maio 2009; 67(5): 169-172
- (6) Matsuyama, J.; Tsuji, K.; Doyama, H.; Kim, F.; Takeda, Y.; Kito, Y.; Ito, R.; Nakanishi, H.; Hayashi, T.; Waseda, Y.; Tsuji, S.; Takemura, K.; Yamada, S.; Okada, T.; Kanaya, H.; “Hypomagnesemia Associated with a Proton Pump Inhibitor”, *Internal Medicine*, 2012; 51: 2231-2234
- (7) Ayuk, J.; Gittoes, N.; “Treatment of Hypomagnesemia”, *American Journal of Kidney Diseases*, 2014; 63(4): 691-695

- (8) Al-Ghamdi, S.; Cameron, E.; Sutton, R.; “Magnesium Deficiency: Pathophysiologic and Clinical Overview”, *American Journal of Kidney Diseases*, Novembro 1994; 24 (5): 737-752
- (9) Liamis, G.; Rodenburg, E.; Hofman, A.; Zietse, R.; Stricker, B.; Hoorn, E.; “Electrolyte Disorders in Community Subjects: Prevalence and Risk Factors”, *The American Journal of Medicine*, 2013; 126 (256-263)
- (10) Hoorn, E.; Hoek, J.; Man, R.; Kuipers, E.; Bolwerk, C.; Zietse, R.; “A Case Series of Proton Pump Inhibitor–Induced Hypomagnesemia”, *American Journal of Kidney Diseases*, 2010; 56, n° 1 – Julho, (112-116)
- (11) Kieboom, B.; Kiefte–de Jong, J.; Eijgelsheim, M.; Franco, O.; Kuipers, E.; Hofman, A.; Zietse, R.; Stricker, B.; Hoorn, E.; “Proton Pump Inhibitors and Hypomagnesemia in the General Population: A Population-Based Cohort Study”, *American Journal of Kidney Diseases*, 2015; 66(5): 775-782
- (12) Hess, M.; Hoenderop, J.; Bindels, R.; Drenth, J.; “Systematic review: hypomagnesaemia induced by proton pump inhibition”, *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 2012; 36: 405–413
- (13) Begley, J.; Smith, T.; Barnett, K.; Strike, P.; Azim, A.; Spake, C.; Richardson, T.; “Proton pump inhibitor associated hypomagnasaemia - a cause for concern?”, *The British Journal of Clinical Pharmacology*, 2015, 81(4): 753-758
- (14) Palmer, B.; Naderi, A.; “Metabolic complications associated with use of thiazide diuretics”, *Journal of the American Society of Hypertension*, 2007, 1(6): 381–392
- (15) Shah, S.; Khatri, I.; Freis, E.; “Mechanism of antihypertensive effect of thiazide diuretics”, *American Heart Journal*, Maio 1978; 95(5): 611-618
- (16) Quamme, G.; “Renal magnesium handling: new insights in understanding old problems”. *Kidney Int*, 1997, 52: 1180-1195